

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043504 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 15/58**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012117

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Oktober 2003 (31.10.2003)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)*
— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

102 52 725.3 13. November 2002 (13.11.2002) DE

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmanstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): RIEMENSCHNITTER, Marc [DE/DE]; Willy-Brandt-Allee 8, 79111 Freiburg i. Br. (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(54) Title: MOISTURE-ACTIVATED ADHESIVES FOR MEDICAL APPLICATIONS

(54) Bezeichnung: FEUCHTIGKEITSAKTIVIERBARE KLEBSTOFFE FÜR MEDIZINISCHE ANWENDUNGSZWECKE

(57) **Abstract:** The invention relates to an adhesive for medical plasters or transdermal therapeutic systems, which contains one component or a combination of at least two components. Said component/s is/are selected among the group comprising (a) polyvinyl alcohols, (b) cellulose derivatives, (c) polyether, (d) acid anhydrides and the acids and salts thereof, and (e) non-contact adhesive polyacrylates. The adhesive is provided with a stickiness that is activated and/or reinforced by entering in contact with or absorbing moisture.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft einen Klebstoff für medizinische Pflaster oder transdermale therapeutische Systeme, der eine Komponente oder eine Kombination mindestens zweier Komponenten enthält, wobei die Komponente(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die (a) Polyvinylalkohole, (b) Cellulosederivate, (c) Polyether, (d) Säureanhydride und deren Säuren und Salze, sowie (e) nicht-haftklebende Polyacrylate umfasst, und wobei der Klebstoff eine Klebrigkeit aufweist, die durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit aktiviert und/oder verstärkt wird.

WO 2004/043504 A1

Feuchtigkeitsaktivierbare Klebstoffe für medizinische Anwendungszwecke

5 Die vorliegende Erfindung betrifft feuchtigkeitsaktivierbare Klebstoffe für medizinische Anwendungszwecke, insbesondere für medizinische Pflaster und transdermale therapeutische Systeme.

Die Erfindung umfaßt ferner medizinische Pflaster und
10 transdermale therapeutische Systeme, die derartige feuchtigkeitsaktivierbare Klebstoffe enthalten.

Medizinische Pflaster und transdermale therapeutische Systeme (TTS) besitzen in der Regel eine Haftkleberschicht,
15 durch welche eine selbstklebende Befestigung auf der Haut ermöglicht wird. Bei transdermalen therapeutischen Systemen hat die Haftkleberschicht häufig zugleich die Funktion eines Wirkstoffreservoirs, d. h. der Haftkleber enthält einen oder mehrere Wirkstoffe, die während der Applikationsdauer an die Haut abgegeben werden.

Vielfach werden die haftklebenden Schichten der medizinischen Pflaster oder TTS aus Polymeren wie z. B. Polyacrylaten, Polyisobutylenen, Polyisoprenen oder dgl. hergestellt.
25 Derartige Haftkleber haben allerdings den Nachteil, daß sie auf feuchtem Untergrund nur schlecht kleben. Deshalb kann es bei der Applikation des Pflasters oder TTS auf eine feuchte Hautstelle zu einer mangelhaften Verklebung zwischen der haftklebenden Matrixschicht des Pflasters oder
30 TTS und der Haut des Patienten kommen. Dieses Problem besteht insbesondere bei stark schwitzenden Patienten oder bei Hautpartien, welche eine erhöhte Schweißabsonderung aufweisen. Durch die mangelhafte Verklebung kann sich das Pflaster oder TTS ganz oder teilweise ablösen, so daß die
35 beabsichtigte Funktion nicht mehr erfüllt werden kann. Ins-

besondere kann dadurch bei TTS die Wirkstoffabgabe beeinträchtigt werden.

Wegen der haftklebenden Eigenschaften muß die zum Aufkleben auf die Haut bestimmte Schicht eines Pflasters oder TTS vor der Applikation mit einer ablösbaren Schutzfolie bedeckt werden. Ferner neigen herkömmliche, für Pflaster oder TTS verwendete Haftklebermassen teilweise stark zum "kalten Fluß", was während der Lagerung zu einem Austritt der Klebermasse aus dem Pflaster oder TTS und nachfolgend zu einem Festkleben an der Verpackung führen kann. Außerdem ist bei den herkömmlichen Haftklebermassen von Nachteil, daß sie fast ausschließlich mit organischen Lösemitteln angesetzt werden, was zu Problemen aufgrund des Rest-Lösemittelgehalts führen kann.

Weiterhin ist bei wirkstoffhaltigen Klebstoff-Matrixschichten zu beachten, daß eine übermäßig stark lipophile Umgebung sich zumindest bei einigen Wirkstoffen oder Wirkstoffgattungen negativ auf die Freisetzung der Wirkstoffe aus der Matrix auswirken kann. Dies hat zur Folge, daß die beabsichtigte Wirkstoff-Freisetzungsr率e nicht mehr erreicht werden kann.

Der vorliegenden Erfindung lag deshalb die Aufgabe zugrunde, einen Klebstoff für medizinische Pflaster oder TTS bereitzustellen, der die vorstehend genannten Nachteile nicht aufweist und der insbesondere auf feuchtem Untergrund verbesserte Klebeigenschaften besitzt.

Diese Aufgabe wird überraschenderweise durch einen Klebstoff nach Anspruch 1 gelöst, sowie nach den in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen.

Der erfindungsgemäße Klebstoff für medizinische Pflaster oder transdermale therapeutische Systeme enthält eine Kom-

ponente oder eine Kombination mindestens zweier Komponenten aus der Gruppe, die (a) Polyvinylalkohole, (b) Cellulosederivate, (c) Polyether, (d) Säureanhydride und deren Säuren und Salze, sowie (e) nicht-haftklebende Polyacrylate umfaßt.

Von wesentlicher Bedeutung ist dabei, daß die Klebrigkeit der erfindungsgemäßen Klebstoffe durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit aktiviert und/oder verstärkt wird. Dies bedeutet insbesondere, daß die aus einem erfindungsgemäßen Klebstoff hergestellte Klebstoffschicht (i) entweder zunächst keine selbstklebenden Eigenschaften hat und erst nach Anfeuchten oder durch Kontakt mit einer feuchten Unterlage (z. B. feuchte Hautstelle) klebrig wird, oder (ii) daß eine erfindungsgemäße Klebstoffschicht zwar an sich schon haftklebend ist, daß aber die Klebwirkung durch die Aufnahme von Feuchtigkeit verstärkt wird. Auf diese Weise wird eine zuverlässige Klebwirkung auf feuchter oder schwitzender Haut gewährleistet. Der Begriff "feuchtigkeitsaktivierbar" bedeutet im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung sowohl, daß die Klebrigkeit durch Feuchtigkeitseinwirkung initiiert werden kann, als auch, daß eine bestehende haftklebende Eigenschaft unter dem Einfluß von Feuchtigkeit verstärkt werden kann.

Durch das Prinzip der Feuchtigkeitsaktivierbarkeit ist es möglich, Klebschichten herzustellen, die im trockenen Zustand (z. B. während der Lagerung) nicht oder nur schwach adhäsiv sind, so daß auf eine Bedeckung dieser Klebschicht mit einer ablösaren Schutzfolie verzichtet werden kann. Da die erfindungsgemäßen Klebschichten im trockenen Zustand nicht oder nur schwach adhäsiv sind, neigen sie auch nicht zu "kaltem Fluß", was ein weiterer Vorteil ist, weil so das Ankleben der Pflaster, TTS etc. an der Verpackung verhindert wird.

Die Eigenschaft, daß die Klebwirkung durch Feuchtigkeitsaufnahme aktiviert oder verstärkt wird, ist im wesentlichen durch die erfindungsgemäße Rezeptur der Klebstoffzusammensetzung bedingt, d. h. durch einen Gehalt an bestimmten Komponenten oder Polymeren gemäß den Ansprüchen 1 bis 15. Zusätzlich ist dabei von Vorteil, daß hierbei überwiegend hydrophile Polymere zum Einsatz kommen, wie Polyvinylalkohole oder Cellulosederivate. Als weiterer Vorteil ergibt sich dadurch, daß die Herstellung der Klebermassen in vielen Fällen auf Wasserbasis oder mit wässrigen Lösungsmittelgemischen erfolgen kann, so daß auf die Verwendung organischer Lösungsmittel völlig oder weitgehend verzichtet werden kann. Dadurch können aufwendige Prüfungen zur Bestimmung des Rest-Lösemittelgehalts eingespart werden, es werden mögliche Haut-Reizwirkungen durch organische Lösemittel vermieden, und die Abluftentsorgungskosten bei der Herstellung werden vermindert.

Schließlich ist nach der Erfindung auch vorgesehen, den hydrophilen Charakter der Klebstoffe bzw. der daraus hergestellten Klebstoffsichten durch Zusatz weiterer hydrophiler Polymere oder hydrophiler Hilfsstoffe zu verstärken. Die erfindungsgemäßen Klebstoffe, bzw. die daraus hergestellten TTS, eignen sich deshalb besonders gut für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen, bei denen eine hydrophile Umgebung, d. h. ein hydrophiler Charakter der wirkstoffhaltigen Klebstoff-Matrix, das Freisetzungsvorhalte des TTS in günstiger Weise beeinflußt.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Klebstoffzusammensetzungen eine Kombination von mindestens zwei Komponenten, ausgewählt aus der (a) Polyvinylalkohole, (b) Cellulosederivate, (c) Polyether, (d) Säureanhydride und deren Säuren und Salze, sowie (e) nicht-haftklebende Polyacrylate umfassenden Gruppe, wobei mindestens zwei Komponenten aus

unterschiedlichen Klassen (a) bis (e) ausgewählt sind. Beispielsweise kann eine solche Kombination einen Polyvinylalkohol (a) und einen Polyether (c) enthalten.

- 5 Als Bestandteile der erfindungsgemäßen, feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoff-Zusammensetzung eignen sich vorzugsweise Cellulosederivate (b), insbesondere Cellulosederivate aus der Gruppe, die Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfaßt.
- 10

Gemäß weiteren bevorzugten Ausführungsformen enthalten die feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoffe ein oder mehrere Polymere aus der Klasse der Polyether (c), besonders bevorzugt aus der Klasse der Polyvinylalkylether. Bei den Alkylgruppen handelt es sich vorzugsweise um Alkylgruppen mit 1-20 C-Atomen; es kommen unverzweigte, verzweigt-kettige und zyklische Alkylreste in Betracht, insbesondere Polyvinylmethylether, Polyvinyl-ethylether, Polyvinyl-isobutylether und Polyvinyl-cyclohexylether.

Ferner können mit Vorteil Copolymeren der genannten Polyvinylether mit anderen Monomeren verwendet werden, insbesondere Copolymeren mit Carbonsäureanhydriden.

25 Als Säureanhydride (Komponente d) werden vorzugsweise säureanhydridgruppenhaltige Polymere, insbesondere Maleinsäureanhydrid enthaltende Copolymeren verwendet, wobei Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid besonders bevorzugt sind. Solche Copolymeren sind beispielsweise unter der Bezeichnung GANTREZ (Fa. ISP) erhältlich; bevorzugt werden Gantrez-AN-Typen (Anhydrid) verwendet.

Daneben können mit Vorteil auch Salze oder die Säureformen der genannten Säureanhydride eingesetzt werden, wie z. B. Gantrez-S-Typen (Säureformen von AN-Typen, z. B. Gantrez S-97 BF; vgl. Beispiel 3).

Ferner kommen als Säureanhydride Maleinsäureanhydrid und andere Carbonsäureanhydride in Betracht.

Des weiteren hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn den erfindungsgemäßen Klebstoffen als Komponente (e) nicht-haftklebende Polyacrylate, insbesondere filmbildende Polyacrylate zugesetzt werden, wie z. B. Eudragit NE 40 D (Fa. Röhm); durch den Zusatz derartiger filmbildender, nicht-haftklebender Polymere kann eine Erhöhung der Klebedauer bewirkt werden und das Klebeverhalten günstig beeinflußt werden. Weitere geeignete filmbildende Polyacrylate sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Der Anteil des/der nicht haftklebenden Polymere, bezogen auf die Summe der Polymerbestandteile der Klebermasse, kann in einem weiten Bereich variiert werden, um die gewünschten Klebeigenschaften einzustellen; beispielsweise kann der Polyacrylat-Anteil in einer derartigen Formulierung 25-95 Gew.-%, vorzugsweise 50-80 Gew.-%, betragen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält der Klebstoff mindestens ein filmbildendes Polymer aus der Gruppe der Polyacrylate und mindestens ein Polymethylvinyl-ether-polymaleinsäureanhydrid-Copolymer (vgl. Beispiel 2).

Die Erfahrung erfaßt des weiteren feuchtigkeitsaktivierbare Klebstoffzubereitungen, die einen Gehalt an einem Polyvinylalkohol (a) aufweisen. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die Klebstoff-Formulierung Polyvinylalkohol(e) und mindestens ein Polymethylvinylether-poly-maleinsäureanhydrid-Copolymer, wobei der Polyvinylalkohol-Anteil 1-80 Gew.-%, vorzugsweise 5-55 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Summe dieser beiden Polymerkomponenten.

Die in Anspruch 1 genannten Komponenten (a) bis (e) sind je nach Typ von sich aus feuchtigkeitsaktivierbar, d. h. sie werden nach dem Anfeuchten klebrig, oder sie sind nicht von sich aus klebrig.

Beispielsweise sind die Komponenten (a) (Polyvinylalkohole) und (b) (Cellulosederivate), je nach Typ, selbst feuchtigkeitsaktivierbar und klebrig, wobei der Grad der Klebrigkeit typabhängig variieren kann.

5 Entsprechendes gilt für ein Copolymer aus Polyether (Komponente (c)) und Säureanhydrid (Komponente (d)), wie z. B. Gantrez AN-139 BF, sowie für den Säure-Typ Gantrez S-97 BF.

Falls der Klebstoff eine Komponente (ausgewählt aus den
10 Komponenten (a) bis (e)) enthält, die nicht von sich aus klebrig bzw. feuchtigkeitsaktivierbar ist, so sollte dieser Klebstoff zusätzlich einen Anteil von mindestens 5,0 Gew.-%, vorzugsweise von mindestens 10,0 Gew.-%, einer klebrigen, feuchtigkeitsaktivierbaren Komponente (ausgewählt aus
15 den Komponenten (a) bis (e)) enthalten.

Wenn beispielsweise ein erfindungsgemäßer Klebstoff eine Kombination von Polyvinylalkohol (Komponente (a)) mit einem Copolymer aus Polyether (Komponente (c)) und Säureanhydrid
20 (Komponente (d)) enthält, und ein Polyvinylalkohol-Typ verwendet wird, der praktisch keine Feuchtigkeits-Aktivierbarkeit als Kleber besitzt (z. B. Mowiol 28-99; vgl. Beispiel 1), dann sollte der Anteil des Copolymers (Summe der Komponenten (c) und (d)) vorzugsweise mindestens 5,0 Gew.-% betragen.
25

Wird beispielsweise für einen erfindungsgemäßen Klebstoff eine Kombination eines Copolymers aus Polyether (Komponente (c)) und Säureanhydrid (Komponente (d)), z. B. Gantrez AN 169 BF, mit nicht-haftklebenden Polyacrylaten (Komponente (e); z. B. Eudragit NE 40 D) verwendet, dann sollte der Anteil des Copolymers (Summe der Komponenten (c) und (d)) vorzugsweise mindestens 10,0 Gew.-% betragen.

Weiterhin kann es sich zur Einstellung der gewünschten
35 Klebeigenschaften als vorteilhaft erweisen, den erfindungsgemäßen feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoffen weitere po-

lymtere Bestandteile beizumischen, vorzugsweise Polymere aus der Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Stärkederivate umfassenden Gruppe. Im übrigen eignet sich zur Herstellung der feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoffe grundsätzlich eine Vielzahl weiterer Bestandteile, sofern sie vergleichbare Eigenschaften aufweisen wie die hier genannten Polymere.

Die Erfindung sieht ferner vor, daß den Klebstoffzubereitungen bzw. den Klebschichten Hilfs- oder Zusatzstoffe beigefügt werden; hierbei kommen insbesondere Füllstoffe (z. B. SiO_2), Farbstoffe (z. B. TiO_2), Verdicker oder viskositätserhöhende Zusätze (z. B. Aerosil), Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN[®] oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ[®]), Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin), Süßstoffe (z. B. Sorbitol, Aspartam, Saccharin), Aromastoffe, Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Trockenmittel (z. B. Natriumsulfat) in Betracht.

Als weitere Zusatzstoffe werden bevorzugt organische Säuren, insbesondere aus den Gruppen der gesättigten Alkanmonocarbonsäuren, der gesättigten Alkandicarbonsäuren und der Hydroxyalkansäuren (z. B. Weinsäure) verwendet. Die Anzahl der C-Atome liegt bei diesen Carbonsäuren vorzugsweise im Bereich von 2 bis 20. Bei Zusatz von organischen Säuren, bevorzugt Carbonsäuren, kommt es durch Wechselwirkungen zwischen Säure und Cellulosederivaten, insbesondere mit Natrium-Carboxymethylcellulose, z. B. durch teilweise Veresterung, zu einer Erhöhung der Naßklebkraft sowie zu einer Verlängerung der Klebedauer.

Der gesamte Anteil an Polymeren beträgt bei den erfindungsgemäßen Klebstoffen oder den daraus hergestellten Klebstoffschichten vorzugsweise 45-99 Gew.-%, bezogen auf die

Klebstoffmasse oder die Klebstoffschicht; der Rest besteht aus Hilfs- oder Zusatzstoff(en) und/oder Wirkstoff(en), sowie gegebenenfalls einem Lösemittel-Anteil. Als Lösemittel für die erfindungsgemäßen Klebstoffzubereitungen kommen bevorzugt Wasser, wässrige Lösemittelgemische, Alkohole, Ester (wie z. B. Ethylacetat) und andere polare Lösemittel in Betracht,

Besonders vorteilhaft sind außerdem diejenigen erfindungsgemäßen Klebstoffformulierungen, welche zusätzlich zu der feuchtigkeitsaktivierbaren Kleberformulierung ein oder mehrere haftklebende Polymere enthalten. Dadurch weisen derartige Klebstoffe und die daraus erhaltenen Klebschichten sowohl die Vorteile herkömmlicher Haftkleber auf, als auch diejenigen Vorteile, die durch die erfindungsgemäßen feuchtigkeitsaktivierbaren Kleberzusammensetzungen bedingt sind. Die erfindungsgemäßen Klebstoffe, welche zusätzlich haftklebende Polymere enthalten, zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß ihre Klebkraft unter Feuchtigkeitseinfluß aktiviert und/oder sogar verstärkt wird. Gleichzeitig verfügen sie auch in Abwesenheit von Hautfeuchtigkeit über ein ausreichendes Klebvermögen.

Als haftklebende Polymere werden vorzugsweise solche aus der Gruppe der Polyacrylate, Polyisobutylene und Polyisoprene, Silikonkleber und Schmelz-Haftkleber umfassenden Gruppe ausgewählt. Als Polyacrylate werden Polymere auf der Basis von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure und deren Estern verstanden, sowie Gemische solcher Polymere. Geeignete haftklebende Polyacrylate sind dem Fachmann bekannt (vgl. Beispiel 3).

Der Anteil der feuchtigkeits-aktivierbaren bzw. nicht-haftklebenden Bestandteile (Komponenten (a) bis (e)) beträgt dabei vorzugsweise 40 bis 60 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoff-Formulierungen lassen sich mit Vorteil zur Herstellung medizinischer Pflaster oder transdermaler therapeutischer Systeme (TTS) verwenden. Derartige Pflaster und Systeme 5 weisen mindestens eine feuchtigkeits-aktivierbare Klebstoff-Matrixschicht auf, welche aus einem erfindungsgemäßen Klebstoff hergestellt ist oder einen solchen enthält; ebenso lassen sich auch Mischungen solcher Klebstoffe verwenden. Der Aufbau solcher Pflaster oder TTS ist dem Fachmann 10 grundsätzlich bekannt; er umfaßt neben der/den genannten Klebschicht(en) eine Träger- oder Rückschicht (z. B. eine Kunststofffolie wie PET-Folie oder textiles Material), auf welche die Klebstoffschicht aufgetragen ist. Die auf der Haut klebende Seite der Klebstoffschicht ist vor der Applikation üblicherweise mit einer abhäsigiv beschichteten 15 Schutzfolie bedeckt; allerdings kann auf diese auch verzichtet werden, wie oben erwähnt.

Grundsätzlich lassen sich die erfindungsgemäßen feuchtigkeitsaktivierbaren Systeme in all denjenigen Fällen einsetzen, in denen ein flächenförmiger Gegenstand für eine bestimmte Zeitdauer auf einer Unterlage, insbesondere auf einer feuchten Unterlage, befestigt werden muß.

25 Im Falle eines TTS enthält die aus einer (oder mehreren) erfindungsgemäßen feuchtigkeitsaktivierbaren Haftkleberformulierung(en) hergestellte Matrixschicht mindestens einen Wirkstoff. Dieser kann in der Matrixschicht gelöst, dispergiert, als Emulsion oder in fester Form vorliegen. Als 30 Wirkstoffe werden grundsätzlich alle Stoffe, Stoffgemische oder Zubereitungen verstanden, die für eine topische oder transdermale Verabreichung geeignet sind, und die im menschlichen oder tierischen Organismus eine physiologische Wirkung hervorrufen können, insbesondere Arzneimittel-Wirkstoffe, Hormone, Spurenelemente, Enzyme und Antigene. Die 35

Wirkstoffe können der therapeutischen, prophylaktischen oder kosmetischen Behandlung dienen.

Insbesondere kommen folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen in Betracht:

5 1. Salze basischer oder saurer Wirkstoffe aus der Gruppe der ACE-Hemmstoffe, Anabolika, Antidiabetika, Antihypertonika, Antiinfektiva, Antikoagulantien, Antirheumatika, Diuretika, Hormone, Immunsuppressiva, Laxantien, Lipidsenker, 10 ZNS-aktive Verbindungen, Anti-Epileptika, Antihypertonika, Koronartherapeutika, etc.;

15 2. Substanzen, deren Aktivität durch den Zutritt von Wasser erhöht wird, wodurch höhere Wirkstoff-Fluxraten entstehen;

15 3. Hydrophile Wirkstoffe, die in hydrophoben Polymeren schlecht löslich sind, z. B. Insulin, Erythropoietin, Wachstumsfaktoren, Gonadoliberine, Oxytocin, Prolactin, Calcitonin, Parathyrin (Parathormon), Somatomedin, Melanotropin.

20 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die feuchtigkeitsaktivierbare Klebstoff-Matrix eines medizinischen Pflasters, insbesondere aber eines TTS, mit einem Überpflaster verbunden ist. Dieses weist eine Flächenausdehnung auf, welche diejenige der feuchtigkeitsaktivierbaren Klebstoff-Matrix übersteigt; vorzugsweise überragt das Überpflaster die Fläche der Matrixschicht nach allen Seiten hin. Des Weiteren ist es vorteilhaft, auch das Überpflaster auf der hautzugewandten Seite mit einer haftklebenden Polymerschicht auszustatten.

30 Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Formulierungs-Beispielen veranschaulicht:

Beispiel 1:

35 Feuchtigkeitsaktivierbarer Klebstoff ohne Haftkleber-Zusatz

Bestandteil	Mengen-Anteil
Mowiol 28-99	9,1 Gew.-%
Gantrez AN-139	90,9 Gew.-%
Wasser	

Mowiol 28-99: Polyvinylalkohol (Fa. Hoechst / Aventis)

Gantrez AN-139: Polymethylvinylether-Polymaleinsäure-anhydrid-Copolymer (Fa. ISP)

5

Herstellverfahren:

Entmineralisiertes Wasser wird in einem geeigneten Ansatzgefäß vorgelegt und Mowiol 28-99 (Polyvinylalkohol) wird unter Rühren eingebracht und bei 80 bis 90 °C vollständig gelöst. In diese Lösung wird Gantrez AN-139 (Polymethylvinyletherpolymaleinsäureanhydrid-Copolymer) eingestreut und ebenfalls unter Temperatureinfluß (80-90 °C) gerührt, bis eine homogene Masse vorliegt.

10

Beispiel 2:

Feuchtigkeitsaktivierbarer Klebstoff mit filmbildendem Polyacrylat

Bestandteil	Mengen-Anteil
Eudragit NE 40 D	71,0 Gew.-%
Gantrez AN-169	28,6 Gew.-%
Sorbitol	0,4 Gew.-%
Ethanol	

5

Eudragit NE 40 D: nicht haftklebendes, filmbildendes Polyacrylat (Fa. Röhm)

Gantrez AN-169: s. Beispiel 1.

10 Herstellung:

Ethanol wird in einem geeigneten Ansatzgefäß vorgelegt und Sorbitol unter Rühren und Homogenisieren eingestreut. Eudragit NE 40 D sowie Gantrez AN-169 werden unter Rühren eingebracht der Ansatz wird bei ca. 50-70 °C gerührt, bis eine homogene Masse entsteht.

Beispiel 3:

Feuchtigkeitsaktivierbarer Klebstoff mit Haftkleber-Zusatz

Bestandteil	Mengen-Anteil
Gantrez S-97 BF	50,0 Gew.-%
Duro-Tak 326-2353	50,0 Gew.-%
Hexan	
Ethylacetat	
Ethanol	

20

Durotak 326-2353: Polyacrylat-Haftkleber (Fa. National Starch & Chemical B.V.)

Gantrez S-97 BF: Säureform eines Gantrez-AN-Polymers.

Herstellverfahren:

Ethanol wird in einem geeigneten Ansatzgefäß vorgelegt und Gantrez S-97 BF unter Röhren eingebracht. Es wird solange gerührt, bis eine homogene Masse entsteht. Danach wird die
5 Duro-Tak-Klebermasse eingerührt.

Die nach den obigen Beispielen hergestellten Massen werden mit einer Erichsen-Rakel, einem Streichkasten oder mit einem Auftragswerk auf eine geeignete Prozeßfolie beschichtet
10 und anschließend im Trockenschrank oder im Trockenkanal getrocknet.

Die nach den Beispielen 1 und 2 hergestellten Klebstoff-Filme sind nicht selbstklebend, sondern die Klebrigkeit
15 wird erst durch Befeuchtung der vorgesehenen Klebestelle oder nach Anfeuchten der Polymermatrix sowie bei Kontakt mit einem feuchten Substrat aktiviert. Die nach Beispiel 3 hergestellten Klebstoff-Filme sind aufgrund des Haftkleber-Zusatzes (Duro-Tak) bereits im trockenen Zustand adhäsiv.
20 In Vorversuchen wurden mit den Beispieldformulierungen 1 und 2 Klebezeiten im Bereich von 12-24 h auf der Haut erreicht. Nach dem Ablösen der Wirkstoffpflaster, welche einen Klebstoff-Film nach den obigen Beispielen enthielten, von der Haut waren keine Rückstände auf der Haut vorhanden, oder
25 die Rückstände ließen sich leicht mit Wasser abwaschen.

Durch die in den Unteransprüchen beschriebenen Modifikationen lässt sich die Klebwirkung weiter optimieren.

Ansprüche

1. Klebstoff für medizinische Pflaster oder transdermale therapeutische Systeme, der eine Komponente oder eine Kombination mindestens zweier Komponenten enthält, wobei die Komponente(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die (a) Polyvinylalkohole, (b) Cellulosederivate, (c) Polyether, (d) Säureanhydride und deren Säuren und Salze, sowie (e) nicht-haftklebende Polyacrylate umfaßt, und wobei der Klebstoff eine Klebrigkei aufweist, die durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit aktiviert und/oder verstärkt wird.
- 15 2. Klebstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Kombination von mindestens zwei Komponenten enthält, wobei mindestens zwei Komponenten sich bezüglich ihrer Zugehörigkeit zu den Klassen (a) bis (e) unterscheiden.
- 20 3. Klebstoff nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er als Säureanhydrid mindestens ein säureanhydridgruppenhaltiges Polymer oder Copolymer enthält, vorzugsweise aus der Gruppe der säureanhydridgruppenhaltigen Poly-
- 25 ether.
4. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Salzform oder eine Säureform mindestens eines säureanhydridgruppenhaltigen Polymers oder
- 30 Copolymers enthält.
5. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß er ein oder mehrere Polymere aus der Klasse der Polyvinylalkylether enthält, wobei die Alkylgruppe vorzugsweise 1-20 C-Atome aufweist.

6. Klebstoff nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß er ein oder mehrere Polymere enthält, welche aus der Polyvinylmethylether, Polyvinylethylether, Polyvinylisobutylether und Polyvinylcyclohexylether umfassenden Gruppe ausgewählt sind.
- 10 7. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß er ein oder mehrere Polymere enthält, die aus der Gruppe der Polyvinylalkylether-Copolymere ausgewählt sind, vorzugsweise Copolymere, welche ein Carbonsäureanhydrid als Comonomer enthalten, besonders bevorzugt ein Copolymer aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid.
- 15 8. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er einen oder mehrere Polyvinylalkohol(e) enthält.
- 20 9. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß er Polyvinylalkohol(e) und mindestens ein Polymethylvinylether-polymaleinsäureanhydrid-Copolymer enthält, wobei der Polyvinylalkohol-Anteil 1-80 Gew.-%, vorzugsweise 5-55 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Summe dieser beiden Polymerkomponenten.
- 25 10. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens ein Cellulosederivat enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Hydroxypropylmethyle cellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethyle cellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfassenden Gruppe.
- 30 35 11. Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens einen Bestandteil aus der Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Stärkederivate umfassenden Gruppe enthält.

12. Klebstoff nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er zusätzlich ein oder mehrere haftklebende Polymere enthält, welche vorzugsweise aus der Polyacrylate, Polyisobutylene, Polyisoprene,
5 Silikonkleber und Schmelz-Haftkleber umfassenden Gruppe ausgewählt sind, und wobei der Anteil der feuchtigkeitsaktivierbaren, nicht haftklebenden Bestandteile vorzugsweise 40-60 Gew.-% beträgt.
- 10 13. Klebstoff nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er als Komponente (e) mindestens ein filmbildendes Polymer aus der Gruppe der Polyacrylate enthält.
- 15 14. Klebstoff nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens ein filmbildendes Polymer aus der Gruppe der Polyacrylate und mindestens ein Polymethylvinylether-polymaleinsäureanhydrid-Copolymer enthält, wobei der Polyacrylat-Anteil 25-95 Gew.-%, vorzugsweise 50-80 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Summe dieser Polymerkomponenten.
20
15. Klebstoff nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß er eine oder mehrere organische Säuren enthält, vorzugsweise aus der Gruppe, welche gesättigte Alkanmonocarbonsäuren, gesättigte Alkandicarbonsäuren und Hydroxyalkansäuren umfaßt.
25
16. Medizinisches Pflaster oder transdermales therapeutisches System, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine feuchtigkeits-aktivierbare Klebstoff-Matrixschicht aufweist, die einen Klebstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 15 enthält.
30
17. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Matrixschicht mindestens einen Wirkstoff enthält.
35

18. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 17,
dadurch gekennzeichnet, daß die genannte wirkstoffhaltige
Matrixschicht mit einem Überpflaster verbunden ist, wobei
5 das Überpflaster vorzugsweise mit einer haftklebenden Poly-
merschicht ausgestattet ist.
19. Verwendung eines Klebstoffes nach einem der Ansprüche
1 bis 15 zur Herstellung eines medizinischen Pflasters oder
10 eines transdermalen therapeutischen Systems.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft einen Klebstoff für medizinische Pflaster oder transdermale therapeutische Systeme, der eine 5 Komponente oder eine Kombination mindestens zweier Komponenten enthält, wobei die Komponente(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die (a) Polyvinylalkohole, (b) Cellulose-derivate, (c) Polyether, (d) Säureanhydride und deren Säuren und Salze, sowie (e) nicht-haftklebende Polyacrylate 10 umfaßt, und wobei der Klebstoff eine Klebrigkeit aufweist, die durch Kontakt mit Feuchtigkeit oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit aktiviert und/oder verstärkt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61L15/58 A61K9/70 A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WOOLFSON A D ET AL: "Development and characterisation of a moisture-activated bioadhesive drug delivery system for percutaneous local anaesthesia" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 30 JUN 1998 NETHERLANDS, vol. 169, no. 1, 30 June 1998 (1998-06-30), pages 83-94, XP002272600 ISSN: 0378-5173 page 84, column 2, paragraph 3 paragraph '2.3.1' paragraph '02.7' figure 1 page 93, column 2, paragraph 1 -/-/	1-7, 10, 16-19

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

5 March 2004

18/03/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/12117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 375 963 B1 (REPKA STACI L ET AL) 23 April 2002 (2002-04-23) column 3, line 45 - line 47 column 5, line 3 - line 15 examples 4,7,11 claims 13,30 ---	1-7,10, 14,16-19
X	WO 01 68045 A (KIM JONG HO ;YUN SEI YOUNG (KR); CHANG SUG YOUN (KR); KIM JI YOUNG) 20 September 2001 (2001-09-20) page 9, line 9 - line 13 page 11, line 10 - line 25 example 6 claims 1,3 ---	1,3-9, 11,16,19
X	DE 198 56 101 A (LABTEC GES FUER TECHNOLOGISCHE) 8 June 2000 (2000-06-08) page 2, line 7 - line 10 page 2, line 40 - line 46 example 1 ---	1,10,12, 13,16,19
X	US 4 505 976 A (DOEHNERT DONALD F ET AL) 19 March 1985 (1985-03-19) column 1, line 9 - line 12 column 2, line 27 - line 33 claim 1 ---	1,8, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/12117

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6375963	B1	23-04-2002	NONE			
WO 0168045	A	20-09-2001	KR BR CA CN EP JP WO KR US US US	2002045224 A 0109371 A 2402021 A1 1418085 T 1267812 A1 2003526648 T 0168045 A1 2003005155 A 2003082114 A1 2003133884 A1 2003198606 A1		19-06-2002 24-12-2002 20-09-2001 14-05-2003 02-01-2003 09-09-2003 20-09-2001 17-01-2003 01-05-2003 17-07-2003 23-10-2003
DE 19856101	A	08-06-2000	DE	19856101 A1		08-06-2000
US 4505976	A	19-03-1985	NONE			